

日本国特許庁 PCT/JP03/11909
JAPAN PATENT OFFICE

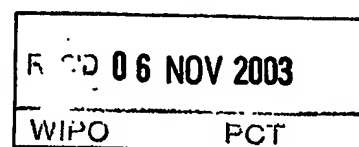
18.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 9月20日
Date of Application:

出願番号 特願2002-275853
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2002-275853]



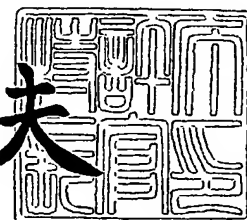
出願人 科学技術振興事業団
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 HORI-F1401
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿
【国際特許分類】 G01N 33/49
【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新横浜 2-18-1 センチュリ
一新横浜 701 号室

【氏名】 小川 洋輝

【発明者】
【住所又は居所】 東京都西東京市東伏見 3 丁目 2 番地 12 号
【氏名】 堀池 靖浩

【特許出願人】
【識別番号】 396020800
【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】
【識別番号】 100082223
【弁理士】
【氏名又は名称】 山田 文雄

【選任した代理人】
【識別番号】 100094282
【弁理士】
【氏名又は名称】 山田 洋資

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 040291
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血液分析装置及び血漿分離方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 血液導入口と排出口との間を連通する流路と、この流路の途中に設けられた血漿分離手段とを備える血液分析装置において：

前記流路は、遠心力加圧方向に延伸する前記流路の上流部と遠心力加圧逆方向に延伸する下流部とを備え；

前記血漿分離手段はこれら流路上流部と下流部の間にあって、遠心力加圧方向側に位置して血球分画を沈殿させて収容する血球分画収容部を備え、前記流路の上流部及び下流部は血球分画収容部に接しつつ血球分画収容部の上部で互いに連通するように構成されていることを特徴とする血液分析装置。

【請求項 2】 前記流路の少なくとも一部は U 字型流路であり、この U 字型流路最下部が前記血球分画収容部であることを特徴とする請求項 1 の血液分析装置。

【請求項 3】 前記流路の少なくとも一部は U 字型流路で構成され、この U 字型流路最下部が前記血球分画収容部であり、

U 字型流路最下部の上部内壁から遠心力加圧方向に位置する前記血球分画収容部の容積が、前記流路に導入される血液中の血球分画量よりも大であることを特徴とする請求項 1 の血液分析装置。

【請求項 4】 前記血漿分離手段と前記排出口の間に、血漿の成分分析を行う分析手段を備えることを特徴とする請求項 1 の血液分析装置。

【請求項 5】 前記血液導入口には、採血針が取り付け可能とされていることを特徴とする請求項 1 の血液分析装置。

【請求項 6】 以下のステップからなる血漿分離方法：

(1) 血液導入口と排出口との間を連通する流路であって、血液導入口から遠心力加圧方向に延伸する上流部と、この下流にあって遠心力加圧逆方向に延伸する下流部とを備える流路と；

流路上流部と下流部の間にあって遠心力加圧方向側に位置して血球成分を沈殿させて収容する血球分画収容部を有し、前記流路の上流部及び下流部は血球分画

収容部に接しつつ血球分画収容部の上部で互いに連通するように構成されている血漿分離手段とを備えるチップ状血液分析装置を用意し；

(2) 前記血液導入口から前記流路に全血試料を導入し；

(3) 血液分析装置を前記血球分画収容部が遠心力加圧方向となるように遠心することにより、血液試料中の血球成分を前記血球分画収容部に沈殿させる一方、前記流路の上流部及び下流部に遠心上清として分離された血漿を、前記血球分画収容部内の血球分画と接しつつ、互いに連続的に存在させる。

【請求項 7】 前記血液分析装置は前記血漿分離手段と前記排出口の間に血漿中の成分分析を行う分析手段を備え、

前記ステップ(3)の後に、前記流路の上流部及び下流部に連続的に存在する血漿を前記分析手段に導くことを特徴とする請求項 6 記載の血漿分離方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】

本発明は、石英板や高分子樹脂板などの絶縁材基板に作製した超小型の溝流路によって構成されたチップ状血液分析装置に関する。特に、当該チップ上の溝流路に微量（数 μ L以下）の血液を導入して遠心分離を行い、血球分画と血漿成分に分離した後に血漿成分中の種々の化学物質濃度を測定する際の、当該血漿成分を有効に活用するための血漿分離方法ならびにこのようなチップ状血液分析装置の溝流路構造に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

従来の健康診断や疾病状態の診断は、患者から数ccの多量の血液を採取し、その分析に大規模な自動血液分析装置で得た測定値より行われてきた。通常、このような自動分析装置は、病院などの医療機関に設置されており、規模が大きく、また、その操作は専門の資格を有するものに限られるものであった。

【0 0 0 3】

しかし、近年、極度に進歩した半導体装置作製に用いられる微細加工技術を応用し、たかだか数mmから数cm四方のチップ上に種々のセンサなどの分析装置を配

置して、そこに被験者の血液などの体液を導き、被験者の健康状態を瞬時に把握することができる新しいデバイスの開発とその実用化の気運が高まってきている。このような安価なデバイスの出現により、来たるべき高齢化社会において老人の日々の健康管理を在宅で可能にすることなどで増加の一途を辿る健康保険給付金の圧縮を図れる。また救急医療の現場においては被験者の感染症(肝炎、後天性免疫不全症など)の有無を本デバイスを用いて迅速に判断できれば適切な対応ができるなど、種々の社会的な効果が期待されるために非常に注目されつつある技術分野である。このように従来の自動分析装置に代わって、血液分析を各家庭で自らの手で実施することを目指した小型簡便な血液分析方法ならびに血液分析装置が開発されている(例えば、特許文献1参照)。

【0004】

【特許文献1】

特開 2001-258868号公報

【0005】

図1は、特許文献1に記載されたマイクロモジュール化された血液分析装置の一例を示す。符号101は血液分析装置の下側基板であり、下側基板上にエッチングにより形成した微細な溝流路(マイクロキャピラリ)102が設けられている。この下側基板102の上には、略同一サイズの上側基板(不図示)が張り合わされ、溝流路102を外部から密閉している。

【0006】

流路102には、最上流部から最下流部にかけて、血液採取手段103、血漿分離手段104、分析手段105、移動手段106が順次設けられている。流路最前部の血液採取手段103には、中空の採血針103aが取付けられ、この針103aを体内に刺して基板内への血液の取り入れ口とする。分離手段104は、流路102の途中を湾曲させたもので例えばU字型のマイクロキャピラリからなる。採取した血液をこのU字型のマイクロキャピラリに導いた後、本基板を遠心分離器により一定方向に加速度を加えることによって、U字部最下部に血球成分を沈殿させ、上清として血漿を分離する。分析手段105は、血液中のpH値、酸素、二酸化炭素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、グルコース、乳酸な

どの各濃度を測定するためのセンサである。

【0007】

流路最下流部に位置する移動手段106は、マイクロキャピラリ中で血液を電気浸透流により移動させるものであり、電極107、108と、その間をつなぐ流路部分109からなる。この電極間に電圧印加して生じる電気浸透流により流路内に予め満たしておいた緩衝液を流路下流側に移動させ、生じる吸引力によって流路102最前部の採取手段103から基板内に血液を取り入れる。また、遠心分離により得られた血漿を分析手段105に導く。

【0008】

110は分析手段から情報を取出すための出力手段であり、電極などから構成される。111は、以上の採取手段、血漿分離手段、分析手段、移動手段、出力手段を必要に応じて制御するための制御手段である。

【0009】

採取手段103より採取された血液は、分離手段104にて血漿と血球成分に分離され、この血漿成分を分析手段105に導き、そこで血漿中のpH値、酸素、二酸化炭素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、グルコース、乳酸などの各濃度を測定する。各手段間の血液の移動は、電気泳動や電気浸透などの現象を用いたものなどポンプ能力を有する移動手段106により行う。なお、図1では流路102の下流域は5つに分岐し、このそれぞれに分析手段105、移動手段106が設けられている。

【0010】

このような血液分析装置の基板には石英などのガラス材料が用いられることが多かったが、装置を大量にまた費用を抑えて製作するのにより適するものとして、樹脂素材が用いられるようになってきている。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

図1に示した従来の血液分析装置の場合、採取手段103により血液を採取し、分離手段104にて血漿と血球成分に分離し、この血漿成分を分析手段に導き、血漿中の種々の成分分析を行う。しかしながら分離手段において、血液を遠心

分離により血漿と血球成分に分離すると、U字流路最下部に沈殿した血球分画が流路を塞ぐこととなり、上清である血漿がU字流路の上流側102aと下流側102bに分断される。このため下流側の血漿のみしか分析手段に導くことができず、上流側の血漿成分は利用できないという問題があった。

【0012】

この様子を図2を用いて簡単に説明する。図2は従来の血液分析装置の作製の様子を示すものである。まず同図(A)のように2枚の基板、例えば樹脂のような材料で構成された下基板301および上基板301Aを用意し、一方の下基板301上に幅100ミクロン程度、また深さ100ミクロン程度の溝流路303をモールドニングなどの方法により形成する。この溝流路303の一部は、図示するようにU字型流路が含まれる。上基板301A上には、被検査血液を導入するための入力側貫通穴302、血液を流路へと引き込むために外部ポンプを接続するための出力側貫通穴304、305および血漿中のそれぞれ異なる項目を検出する分析手段306、307が構成されている。両基板301、301A2を互いに熱圧着、接着剤、接着テープなどにより接合して血液分析装置200を作製する(同図(B))。

【0013】

図3はこうして作製された血液分析装置の平面模式図であり、ヒト全血を血液分析装置の流路に導入して遠心分離する様子を示す。図3(A)に示す血液分析装置の入力側貫通穴(血液導入口)302に1 μ L程度の血液をたらし(同図(B))、出力側貫通穴(排出口)304、305からポンプで流路303へと全血308を導く(同図(C))。次にU字流路方向(同図(C)中の矢印方向)に力が作用するように血液分析装置200を回転させ遠心分離を行う。すると同図(D)に示すようにU字流路303の両側に血漿分画309、310とU字流路下部に血球分画311とに全血が分離される。その後出力側貫通穴304、305にポンプ等を接続して、下流側血漿分画310を分析手段306、307へと導いていき(同図(E))、そこでそれぞれの被検査化学物質の検出・濃度測定を行う。

【0014】

しかしながらこのようなU字流路の場合、同図（D）で示される上流側血漿分画309は、血球分画311に流路を塞がれ、分析手段に導いて使用することができない。これは検査に必要な血液量を不必要に増加させていることを意味し、もしこのような上流側の血漿分画も分析手段へと導き用いることができれば、検査に必要な血液量は単純に約半分にまで減少することができる。このことは、流路の全長を短縮し、ひいては血液分析装置全体のさらなる小型化を可能にする。

【0015】

また図1～3の従来血液分析装置では、図3（E）に示すように全血の遠心分離後に下流側血漿成分310を分析手段306、307へと導く際には、血球分画311と上流側血漿成分309も同時に移動させなければならない。このとき血球分画311は流路303の内壁にへばりついているので、ポンプ等でこれらを移動させるためには、遠心前に全血を流路に引き込むときよりも大きな吸引力ポンプ力が必要されるという問題があった。

【0016】

【課題を解決しようとする課題】

上記のような課題を解決する手段として、図4に示すようにU字流路の上流側と下流側との間に新たにバイパス流路401を設ければ、遠心分離後、上流側血漿を下流側へと導くことができる。しかし、そのためには遠心分離が終了するまでこのバイパス流路を閉めておく必要があり、このバイパス流路401の出入口に新たに弁402、403を設置しなければならず、これの制御を含めると大がかりな装置となってしまい現実的ではない。

【0017】

そこで本発明の発明者らは遠心分離後の血球成分が流路の壁にへばりついていることに注目して、これを逆に利用することで若干の流路形状の改良のみで従来装置の課題を克服することを試みた。すなわち、遠心分離により血球成分と血漿成分が分離したときの血球成分が溜まる部分の流路を他のそれよりも太くし、そこに血球成分を溜め、また上流側と下流側の血漿成分はその溜め部分の血球の溜まっていない部分を介して連続的に血漿でつながっているようにする。このようにした後にポンプ等で分析手段へと血漿を引き込めば、上流側と下流側の血漿は

連続的につながっているもので、それほど大きなポンプ力を必要とせず、かつ分離したすべての血漿成分を分析手段へと導くことができる。

【0018】

すなわち、本発明は、遠心操作により流路内で血漿分離を行う自動分析装置であって、流路内に導入した全血試料の有効利用を図り、流路長の短縮化、装置の小型化に適し、さらに採血量を減少させることにより被採血者の負担を軽減することができる血液分析装置を提供することを第1の目的とする。

【0019】

また本発明は、遠心操作により流路内で血漿分離を行う自動分析装置を使用する際に、流路内に導入した全血試料の有効利用を図ることができる血漿分離方法を提供することを目的とする。

【0020】

【発明の構成】

本発明によれば、第1の目的は、血液導入口と排出口との間を連通する流路と、この流路の途中に設けられた血漿分離手段とを備える血液分析装置において：前記流路は、遠心力加圧方向に延伸する前記流路の上流部と遠心力加圧逆方向に延伸する下流部とを備え；前記血漿分離手段はこれら流路上流部と下流部の間にあって、遠心力加圧方向側に位置して血球分画を沈殿させて収容する血球分画収容部を備え、前記流路の上流部及び下流部は血球分画収容部に接しつつ血球分画収容部の上部で互いに連通するように構成されていることを特徴とする血液分析装置、により達成される。

【0021】

例えば、流路の一部をU字型流路とすれば、このU字型流路最下部（遠心力のGがかかる部分）を血球分画収容部とすることができる。この血球分画収容部は、U字型流路の最下部から下方（遠心G加重方向）に突出した空間であればよくU字型流路最下部の上部内壁から遠心力加圧方向に位置する血球分画収容部の容積が、前記流路に導入される血液中の血球分画量よりも大であれば、血球分画収容部の上部は上流部・下流部の上清血漿を連通することができる。

【0022】

血漿分離手段と排出口の間に、血漿の成分分析を行う分析手段を設けてもよい。また血液導入口に採血針を取り付け可能とすれば、採血針から採血した全血を直接流路内に導入することができる。

【0023】

本発明の第2の目的は、以下のステップからなる血漿分離方法：

(1) 血液導入口と排出口との間を連通する流路であって、血液導入口から遠心力加圧方向に延伸する上流部と、この下流にあって遠心力加圧逆方向に延伸する下流部とを備える流路と；

流路上流部と下流部の間にあって遠心力加圧方向側に位置して血球成分を沈殿させて収容する血球分画収容部を有し、前記流路の上流部及び下流部は血球分画収容部に接しつつ血球分画収容部の上部で互いに連通するように構成されている血漿分離手段とを備えるチップ状血液分析装置を用意し；

(2) 前記血液導入口から前記流路に全血試料を導入し；

(3) 血液分析装置を前記血球分画収容部が遠心力加圧方向となるように遠心することにより、血液試料中の血球成分を前記血球分画収容部に沈殿させる一方、前記流路の上流部及び下流部に遠心上清として分離された血漿を、前記血球分画収容部内の血球分画と接しつつ、互いに連続的に存在させる、によって達成することができる。

【0024】

血液分析装置の血漿分離手段と排出口の間に血漿中の成分分析を行う分析手段を備えている場合には、ステップ(3)の後に、流路の上流部及び下流部に連続的に存在する血漿を分析手段に導くことができる。

【0025】

【実施態様】

図5は本発明に基づく流路を有する血液分析装置の一実施態様を示す。本血液分析装置210は基本的には図3に示した装置200とほとんど同じ構成であるが、U字流路最下部の遠心分離時に最も重力加速度が印加されるあたりの流路303をくびれさせて、広くしてある血球溜め（血球分画収容部）501がある点が異なる。同一構成部分には同一符号を付してるので説明を繰り返さない。

【 0 0 2 6 】

この血液分析装置の動作の様子を以下に説明する。図 6 (A) に示すように血液分析装置に全血を導入した後、図 7 に示すような遠心分離装置に当該血液分析装置 2 1 0 をセットして全血の遠心分離を行う。このとき回転の遠心方向に血液分析装置上の血球溜め 5 0 1 があるように血液分析装置 2 1 0 を設置し、この血球溜め 5 0 1 に遠心により血球分画が沈澱する。なお、7 0 1 はモーター、7 0 2 はモータシャフト、7 0 3 はチップ支持板、7 0 6 は balan サチップである。

【 0 0 2 7 】

遠心操作後の血液分析装置 2 1 0 の流路内の様子を図 6 (B) に示す。血球溜め 5 0 1 下部には血球分画 6 0 3 が遠沈し、またその上部の流路 3 0 3 には血漿成分 6 0 2 が上清として分離される。このとき、従来の血液分析装置の場合 (図 3 参照) とは異なり、血漿分画が U 字流路内で上流部 3 0 3 a から下流部 3 0 3 b にかけて血球分画 6 0 3 に分断されることなく連続的に存在することが重要である。

【 0 0 2 8 】

このためには、図 5 に図示するように流路 3 0 3 の最下部での内壁上端位置 A から下方に位置する血球溜め (血球成分収容部) 5 0 1 の容量が、流路 3 0 3 に導入された全血中の血球成分量より大となるようにする。ヒトのヘマクリット値は通常 5 0 % 以下であるから、血球溜め (血球成分収容部) 5 0 1 の容量は、採血量の $1/2$ 以上とするのが好ましい。血球溜めの容量は、U 字流路の流路長・断面積も考慮して決定することができる。なお、ヘマクリット値が高く、血球溜め上端 A を越えて血球が分画されるような場合には、採血量を減らすことにより対処できる。

【 0 0 2 9 】

遠心分離後、流路 3 0 3 最下流部に配置されている引き込み口 (排出口) 3 0 4、3 0 5 に外部吸引ポンプを接続して、血漿分画 6 0 2 を分析手段 3 0 6、3 0 7 へと引き込んでいく。U 字流路の下流部 3 0 3 b と上流部 3 0 3 a の血漿分画 6 0 2 が血球分画 6 0 3 で遮られていないので、分離した血漿分画をすべて分析手段 3 0 6、3 0 7 へと導くことができる (図 6 (C))。

【0 0 3 0】

血球分画は血球溜め 5 0 1 下部の内壁に遠心加重により固着している。従って、血漿分画を分析手段に吸引移動する際に、血球分画が移動することはない。血漿の吸引移動は、液性成分である血漿分画の移動のみで行うことができ、血球分画も併せて移動しなければならなかった従来の場合のように大きなポンプ力が必要とはならない。

【0 0 3 1】

このように血液分析装置内の流路に、遠心分離時の遠心方向に血球が沈澱する血球溜めを配置し、そこに遠心分離により血球を集積させ、U字流路の上流、下流側の血漿分画が血球分画で分断されることなく、連続的に存在するようにすることができれば、分離したすべての血漿分画を分析手段へと引き込むことができ、かつそのときの引き込みに必要となるポンプ力は低くてすむ。このような血球溜めの寸法は、U字流路寸法と遠心分離を行う全血量からその 4 0 から 5 0 % (体積) が血球成分であることを考慮することで決定することができる。

【0 0 3 2】

なおこの実施態様では、外部ポンプを用いて血液の導入、血漿分画の吸引を行ったが、図 1 の従来装置のように電気浸透流を利用した移動手段を分析手段と引き込み口 (排出口) との間に設けてもよい。この場合排出口 3 0 4, 3 0 5 は流路内に充填されていた緩衝液の排出口となる。

【0 0 3 3】

【第 1 実施例】

図 5 に示した血液分析装置を作製し、血液試料を血液分析装置内に導入して遠心分離を行い、その後血漿分画の吸引を行った。ただし、簡単のため血液分析装置内の分析手段は 1 つにした (図 8 参照)。血液分析装置は 0. 5 mm 厚の 2 枚のポリエチレンテレフタレート (P E T) 基板を用意し、一方の基板上に、モールディングによって流路 3 0 3 を形成し、もう一方の基板上には、血液導入口 3 0 2、血液引き込み口 (排出口) 8 0 1、およびカーボンペーストで形成した電極上に水素イオン感応膜を塗布したものを分析手段 8 0 2 として作製、配置した。図 8 に、血液分析装置 2 1 0 とその上に形成した流路 3 0 3 の寸法の概略を示

す。なお流路の深さはすべて $100\ \mu\text{m}$ である。

【0034】

この血液分析装置 210 の血液導入口 302 から $1\ \mu\text{L}$ のヒトの全血を導入した。血液の導入には排出口 801 に取り付けた電磁ポンプの吸引力を用いた。そのときの吸引負圧は、大気圧から $-7\ \text{kPa}$ であった。血液導入後に、図 7 に示したような遠心機により血液分析装置を遠心した (10000rpm 、 2250G 、1 分)。遠心後の血液分析装置流路内は図 6 (B) に示すように血球溜め 501 下部に血球分画 603 が沈殿し、また血漿成分はその血球溜め上部と上流および下流の U 字流路内に血球成分によって血漿成分同士が絶縁されることなく連続的に存在するように分離された。この後に分析手段下流部にある引き込み口 304、305 に電磁ポンプを接続し、当該血漿成分を分析手段に導いた。このとき血球成分は移動せず、血漿成分のみ移動した。ここで血漿中の水素イオン濃度を調べたところ、 $\text{pH}\ 7.4$ を示し、健常者の血漿 pH 値とほぼ同じであった。また血漿引き込み圧は、全血引き込み圧と同じ大気圧より $-7\ \text{kPa}$ で問題なく引き込むことができた。

【0035】

また、図 8 の血液分析装置を改造し、血液導入口 302 に外径 $100\ \mu\text{m}$ 、内径 $50\ \mu\text{m}$ の中空の採血針を取り付けた場合についても同様な試験を行った。まず血液分析装置上の採血針をヒトの前腕部に穿刺し、約 $1\ \mu\text{L}$ の血液を採取して当該血液分析装置上に導く。その後は上で述べた手順と同様に遠心分離により血漿と血球分画に分離し、血漿のみを分析手段へと導いた。ここで血漿の水素イオン濃度を調べたところ、上の場合と同様に $\text{pH}\ 7.4$ を示し、健常者の血漿の値とほぼ同じであった。

【0036】

【比較例】

図 3 に示した従来の血液分析装置を用いて全血の引き込み、遠心分離による血漿および血球成分分離、および血漿成分の分析手段への引き込みを同様に行った。このときの U 字流路の幅は $500\ \mu\text{m}$ 、深さは $100\ \mu\text{m}$ とした。またこの場合も分析手段は一つとし、カーボンペーストで形成した電極上に水素イオン感応膜

を塗布したものをを用いた。このような血液分析装置の血液導入口 2 0 4 から 1μ L のヒトの全血を導入した。血液の導入には排出口 2 0 5 に取り付けられた電磁ポンプを用い、そのときの吸引負圧は、大気圧から -7 kPa であった。

【0 0 3 7】

図 3 (C) に示すが如くに血液分析装置内に血液を導入した後に、図 7 に示したような遠心分離器に血液分析装置を設置し、遠心分離を行った (10000 rpm 、 250 G 、1 分)。遠心により、図 3 (D) に示すように単 U 字管内で血漿成分 3 0 9、3 1 0 と血球成分 3 1 1 が分離された。このときの特徴は図 5 に示したような流路途中に血球溜めを有する血液分析装置の場合とは異なり、単 U 字流路の上流側と下流側の血漿成分 3 0 9、3 1 0 が血球分画 3 1 1 により絶縁された。

【0 0 3 8】

この後に分析手段下流部にある引き込み口 3 0 4、3 0 5 に電磁ポンプを接続し、単 U 字流路の下流側の血漿成分 3 1 0 を分析手段 3 0 6、3 0 7 へと導いた。このときの吸引負圧を第 1 実施例と同じ -7 kPa としても血漿を引き込むことはできなかった。吸引負圧を徐々に上昇させていき、大気圧から -38 kPa に達したところで流路下流側の血漿 3 1 0 が移動しはじめた。またこの移動に伴い、U 字流路下部の血球成分および上流側血漿成分も同時に移動した。第 1 実施例の場合の血漿引き込み圧と比較して、この比較例ではより大きな血漿引き込み圧が必要であった。これにより本発明の効果がより鮮明となった。

【0 0 3 9】

このような過大な引き込み圧が必要とされるのは遠心分離により流路の壁に付着している血球分画を成分と共に血漿成分を引き込まなくてはならないためであると考えられる。さらに図 3 のような単 U 字血液分析装置の場合、過大な引き込み圧で血漿を引き込んでも、実際に分析手段へと引き込める血漿は下流側に分離された血漿成分のみで、血球分画で塞がれた上流側の血漿は分析手段へ引き込むことができない。従来の血液分析装置においては分離された血漿の約半分しか分析手段へと導けない。これに対し、図 5 に示した本発明の血球溜めを有する血液分析装置の場合には、分離したすべての血漿を分析手段へと導くことができる。従って、同量の血漿を分析手段へと導く場合、本発明の場合の方が従来の場合よ

りも血液分析装置内に導入する血液量が約半分でよいという利点がある。

【0040】

【第2実施例】

図9 (A) に示すような血球溜め501Aを有する血液分析装置220を作製し、血液を当該血液分析装置内に導入して遠心分離を行い、その後血漿分画602の引き込みを行った。なお、当該血液分析装置および流路形状の寸法は、図8に示した寸法にほぼ類似している。この血液分析装置のと、図8の血液分析装置との違いは、図9 (B) に示したように血液を血液分析装置上に導入して遠心分離を行なったときに、分離した血漿602と血球分画603の界面の面積が図8で示した血液分析装置の場合と比して小さくなっているところである。これにより、血漿吸引時に血球分画に印加される引き込み力が小さくなり、血球分画表面が攪乱されて血漿に混入するのを防止することができ、血漿のほぼ全てを分析手段へと移動させることを確実にする。

【0041】

実際に血液導入口から1 μ Lのヒトの全血を導入して遠心分離を行なったところ、図9 (B) に示すように血球と血漿成分が分離された。またその後に引き込み口801にポンプを接続し、大気圧から-7 kPaの圧力で引いたところ血漿成分602のみを分析手段802側へと引き込むことができた。このとき血球溜めにある血球成分は移動せず、そのまま血球溜めに留まっていた。

【0042】

【第3実施例】

図10 (A) に示すようにU字流路303下部の流路幅を広くしてここを血球溜め501Bとした血液分析装置230を作製し、第1, 2実施例と同様に血液の導入、血漿血球成分分離および血漿成分引き込みを試みた。その結果、血液導入後の遠心分離により、図10 (B) に示す如く血漿602と血球分画603が分離され、また血球分画603を攪乱することなく血漿分画602のみを引き込み、分析手段802へと導くことができた。本実施例より遠心により血漿と血球分画に分離したときに、血漿分画が血球分画によって分断されずに連続的に存在していることが特に重要であることが分かる。これは第1, 2実施例で示した血

球溜めを流路途中に有する血液分析装置においても同様である。

【0043】

【第4実施例】

U字流路303下部の流路幅と流路深さを大きくした血液分析装置を作製した。すなわち、図11(A)に示すU字流路303下部の斜線部1101の深さを、他の流路部分の深さ100 μ mより深い300 μ mとした血液分析装置240を作製した。第3実施例と同様に血液の導入、血漿分離および血漿成分引き込みを試みた。遠心分離により、図11(B)に示す如く血漿602と血球分画603に分離され、また血球分画603は移動させることなく血漿分画602のみを引き込み、分析手段802へと導くことができた。

【0044】

ここで注目すべきことは、図11(A)のU字流路下部1101の深さが深く、この部分の容積は図10の血液分析装置のそれに比して3倍大きくなるためにここに血球成分が集積する。したがって第3実施例の場合と同量の血液を血液分析装置上に導入して遠心分離をした場合、図11上面から見た血球分画603の構成面積が、血漿成分が占める面積に対する比率は、図10の場合よりも小さくなる。したがってU字流路下部における血漿成分の構成する幅が図10(B)に比して広くなることから、この血球および血漿成分分離後の血漿成分引き込みにおいては、より低い引き込み圧力で当該血漿成分を引き込むことができる。

【0045】

【第5実施例】

図12(A)に示すような単U字流路血液分析装置を作製し、これまでの実施例と同様に血液の導入、血漿血球成分分離および血漿成分引き込みを試みた。このとき流路の幅や深さは導入する血液の量（必要となる血漿の量）から決定した。すなわち、遠心分離後に血漿成分が流路上で血球分画で分断されずに図12(B)のように連続的に存在するようにした。実際に図12(C)に示すような寸法で流路深さ100 μ mの単U字流路303を有する血液分析装置250を作製して、この血液分析装置上に0.1 μ Lの血液を導入し、遠心分離を行った。その結果、図12(B)に示すように血漿分画602と血球分画603とに分離さ

れ、その後分離したすべての血漿分画のみを分析手段802に導くことができた。このように必要となる血漿量から導入する血液量を見積もり、遠心分離後に血漿成分が流路上で血球分画で分断されないように流路の設計を行えば、必ずしも図5に示したような血球溜めは必要ではない。流路設計に基づいて設けられたU字流路最下部が血球溜め（血球分画収容部）を構成することになる。

【0046】

【発明の効果】

以上のように、本発明の血液分析装置は、装置内に血液を導入する流路の一部に、遠心力加圧方向の位置して血球分画を集める血球分画収容部を設け、収容部の上流側及び下流側の流路が連通するようにした。これにより、遠心分離後の血球分画に分断されることなく、流路上流部と下流部の血漿分画が連続して存在することができる。従って、従来の流路構成の場合に比して、より少ない全血量、単純には半分の量の血液試料で、必要量の血漿を分析手段へと導くことができる。全血試料の有効利用を図れるので、流路長の短縮化、装置の小型化に適する。さらに採血量を減少させることにより被採血者の負担を軽減することができる

【0047】

また、分離された血漿分画は血球分画で分断されないので、より小さな吸引負圧により移動させることができる。血漿引き込みに要するポンプ能力を小さくできることから周辺装置の小型化、コストダウンを図れる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

従来のチップ状血液分析装置の説明図である。

【図2】

チップ状血液分析装置作製の工程の説明図である。

【図3】

血液分析装置上に全血を導入し、遠心分離により血漿と血球分画に成分に分離する様子を示す図である。

【図4】

従来の血液分析装置の構成の変更例を示す図である。

【図 5】

本発明の血液分析装置の一実施態様の概念模式図である。

【図 6】

図 5 の血液分析装置に血液を導入して、血漿と血球分画とに分離し、その後に血漿分画を分析手段へ導く各工程を説明する図である。

【図 7】

遠心分離装置に本発明の血液分析装置を設置し、遠心分離を行っている様子を説明する図である。

【図 8】

図 5 の血液分析装置の構成の一例を説明する図である。

【図 9】

第 2 実施例で使用した本発明の血液分析装置の実施態様の概念模式図と、これに血液を導入して遠心分離を行った後の様子を説明する図である。

【図 1 0】

第 3 実施例で使用した本発明の血液分析装置の実施態様の概念模式図と、これに血液を導入して遠心分離を行った後の様子を説明する図である。

【図 1 1】

第 4 実施例で使用した本発明の血液分析装置の実施態様の概念模式図と、これに血液を導入して遠心分離を行った後の様子を説明する図である。

【図 1 2】

第 5 実施例で使用した本発明の血液分析装置の実施態様の概念模式図と、本発明の血漿分離方法により、血液から血漿を分離する様子を説明する図である。

【符号の説明】

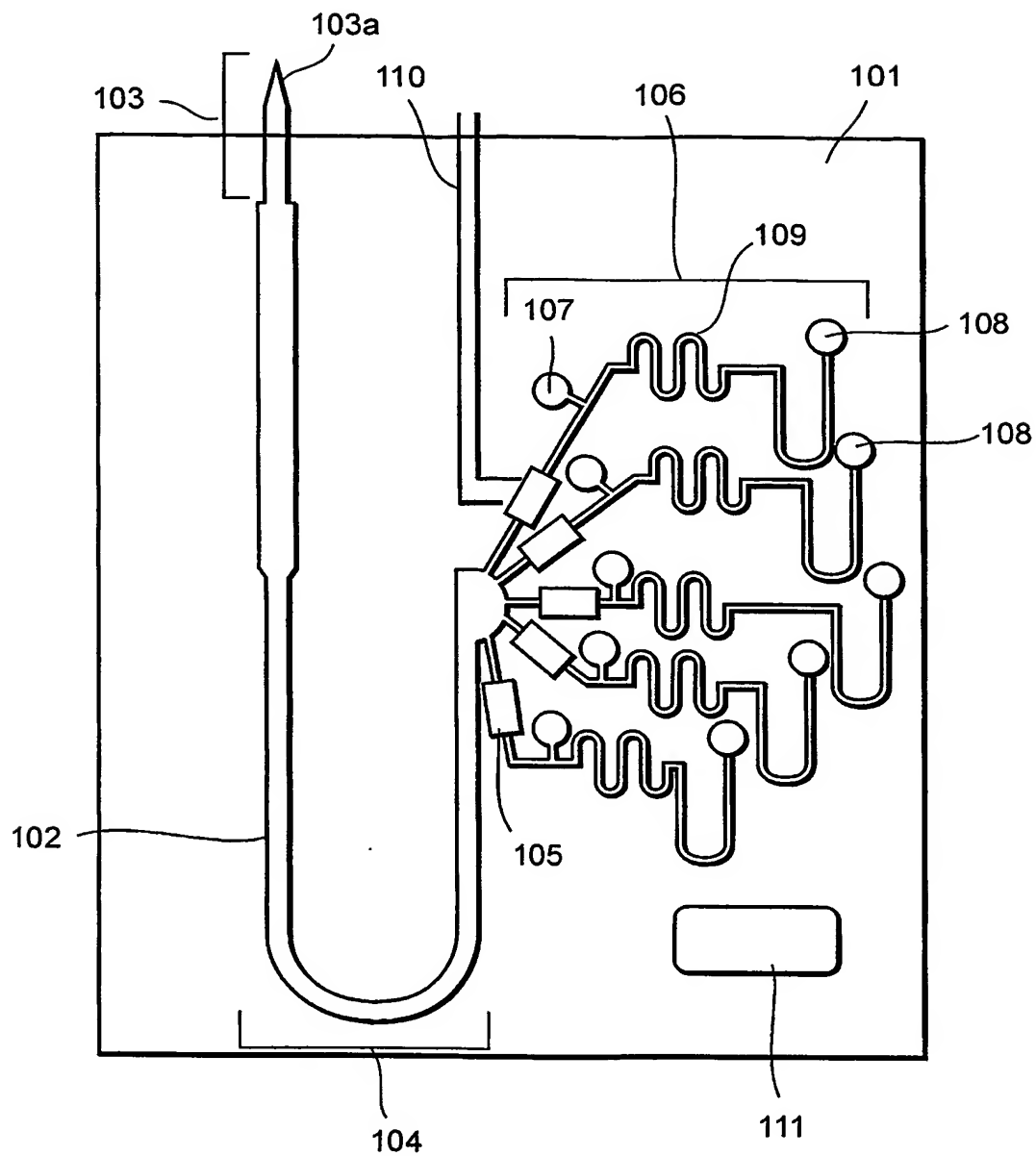
- 1 0 1 基板
- 1 0 2 流路
- 1 0 3 採取手段
- 1 0 4 分離手段
- 1 0 5 分析手段
- 1 0 6 移動手段

212、601 全血
 301 下側基板
 301A 上側基板
 303 溝流路
 303a 流路上流部
 303b 流路下流部
 304、305、801 引き込み口（排出口）
 306、307 分析手段
 309 上流側血漿成分
 310 下流側血漿成分
 311、603 血球成分
 501 血球溜め（血球分画収容部）
 801 分析手段
 1101 U字流路下部

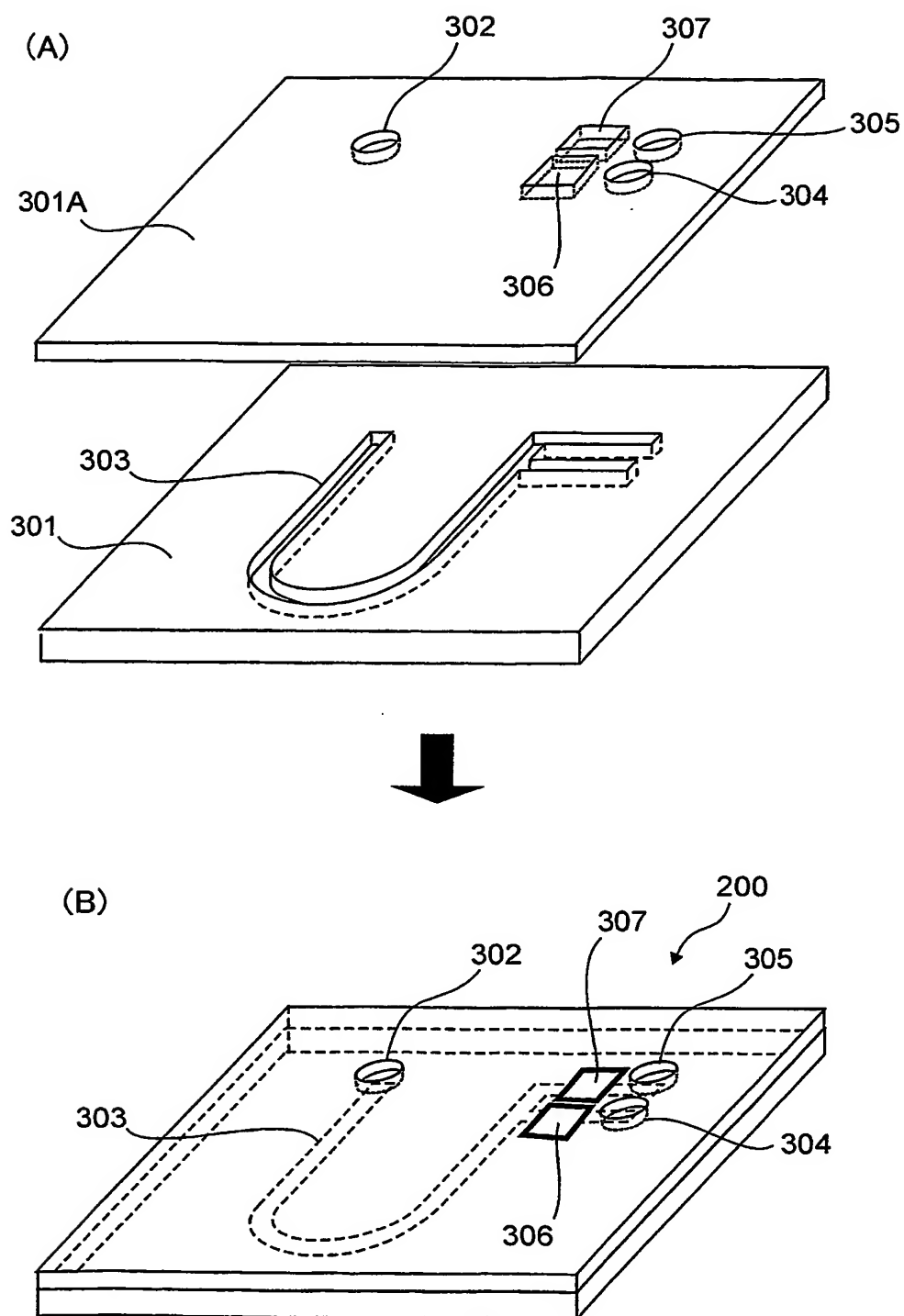
【書類名】

図面

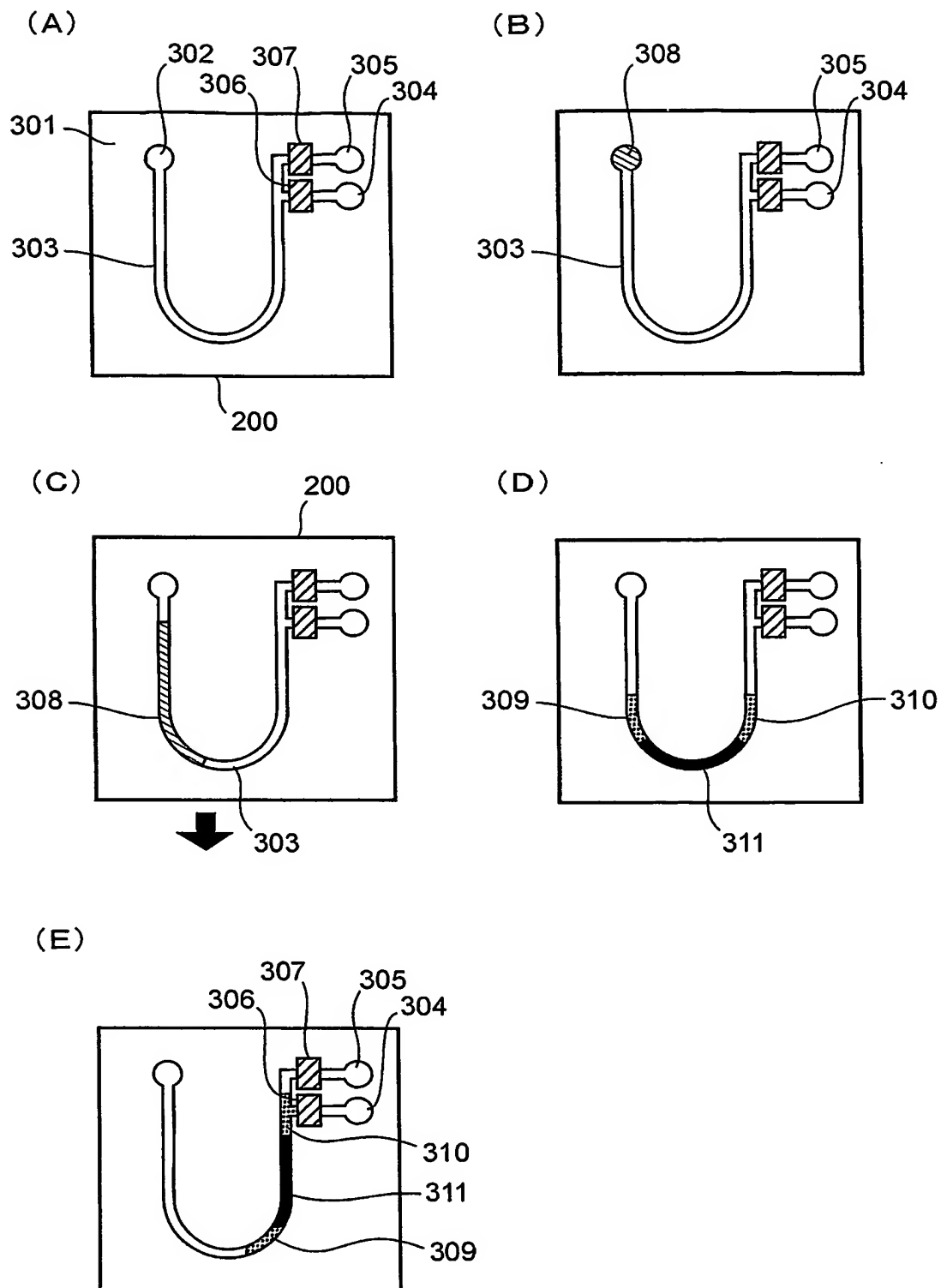
【図 1】



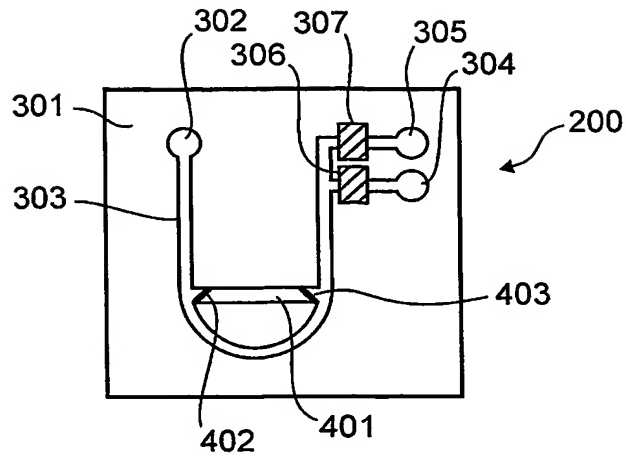
【図 2】



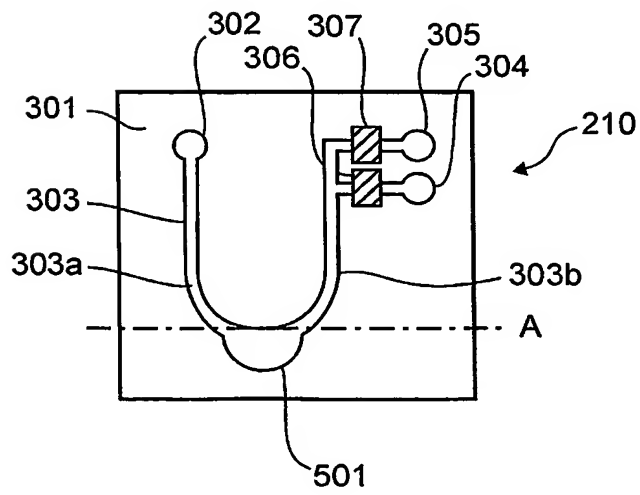
【図 3】



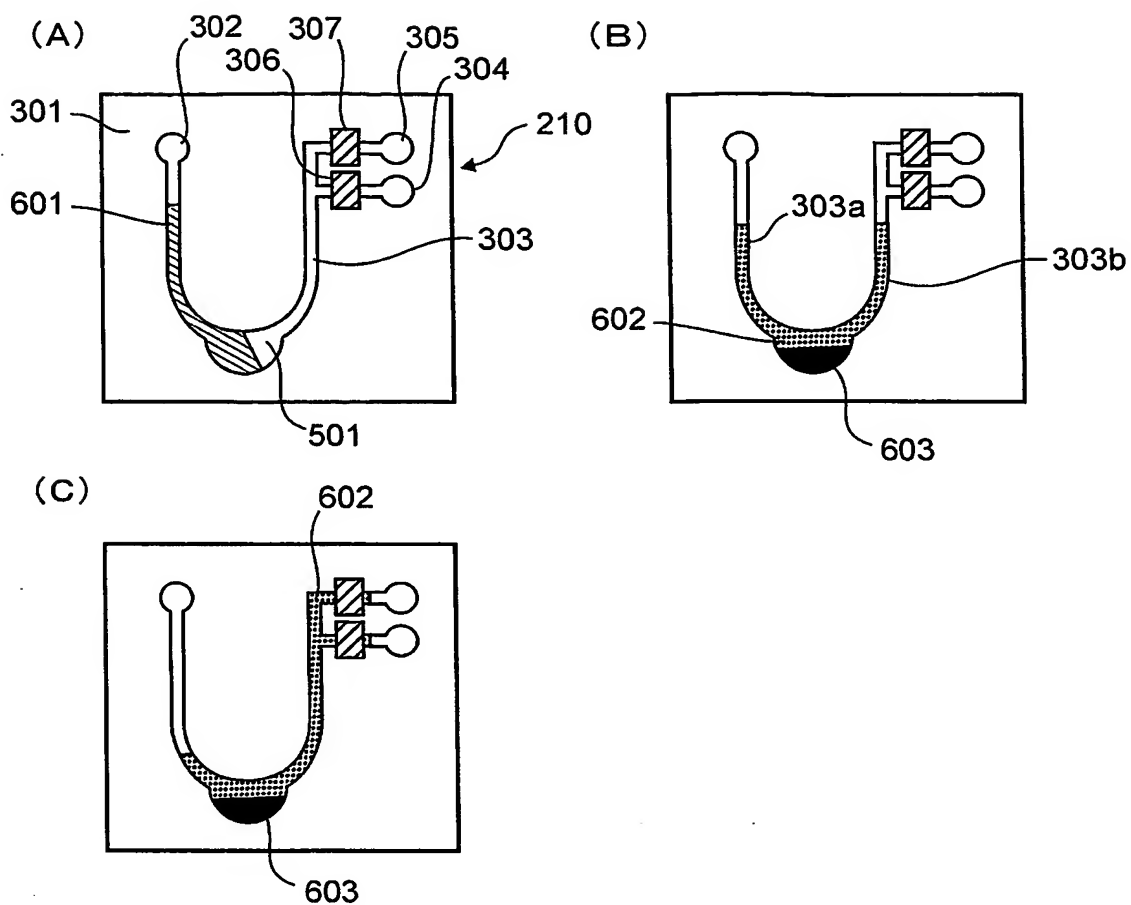
【図 4】



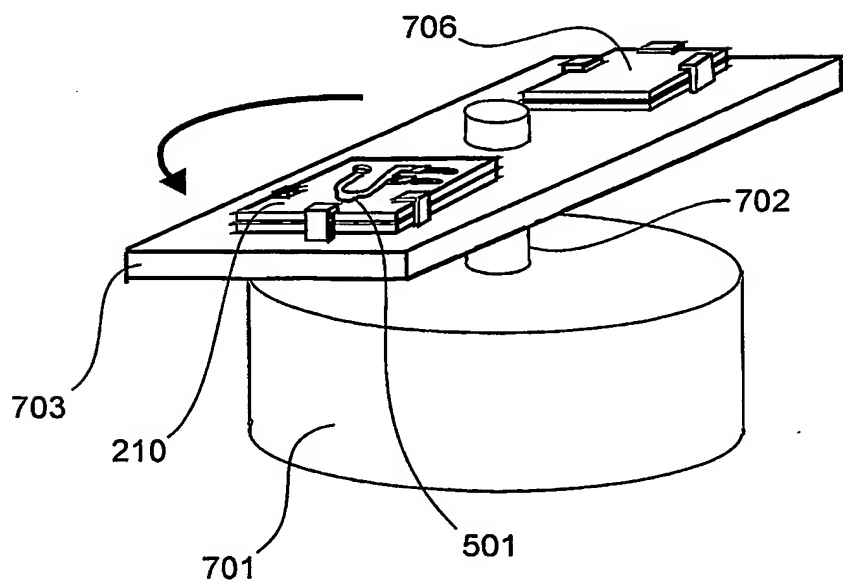
【図 5】



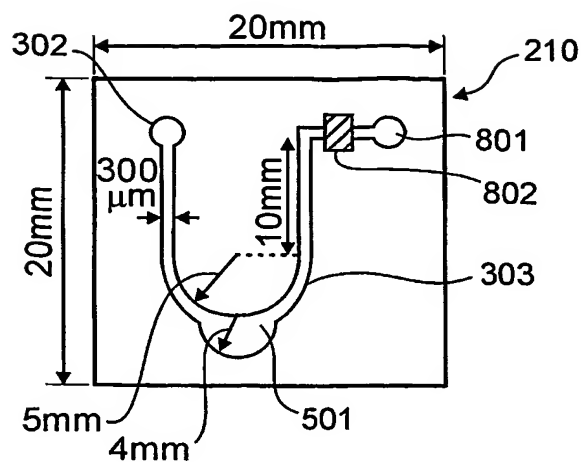
【図 6】



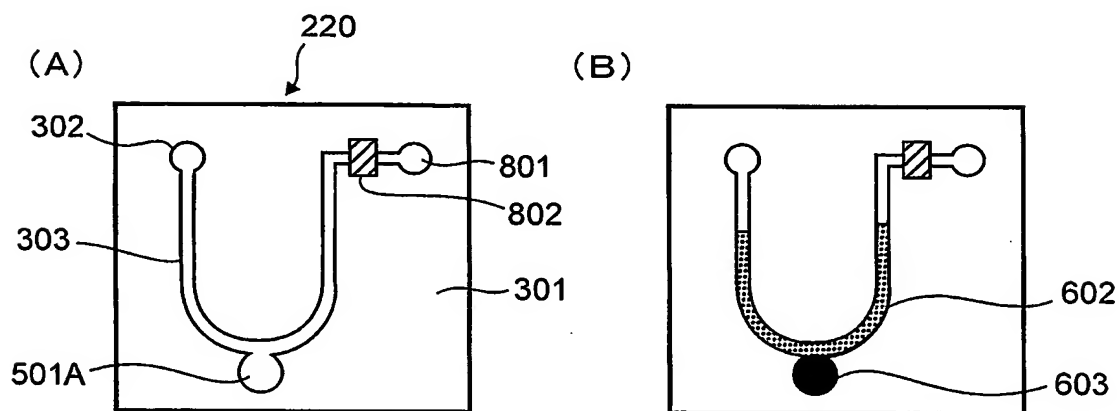
【図 7】



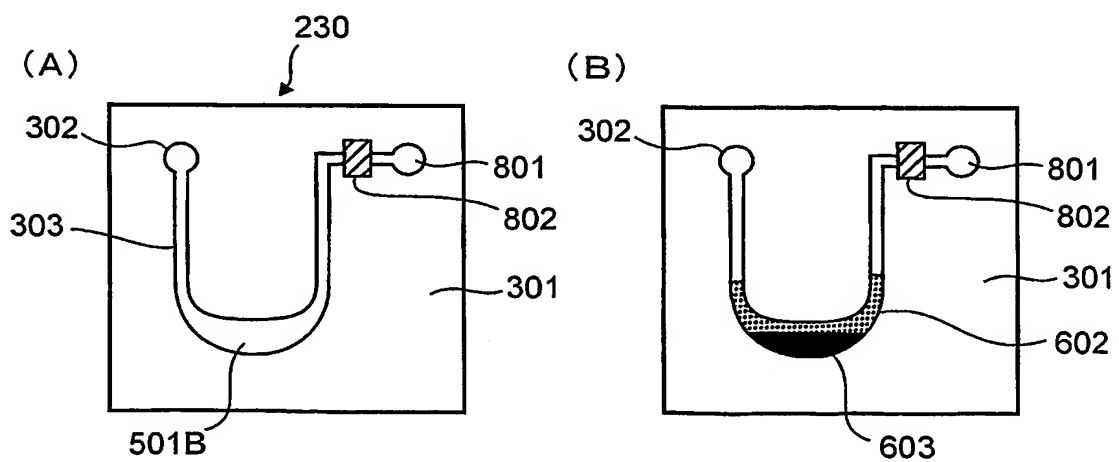
【図 8】



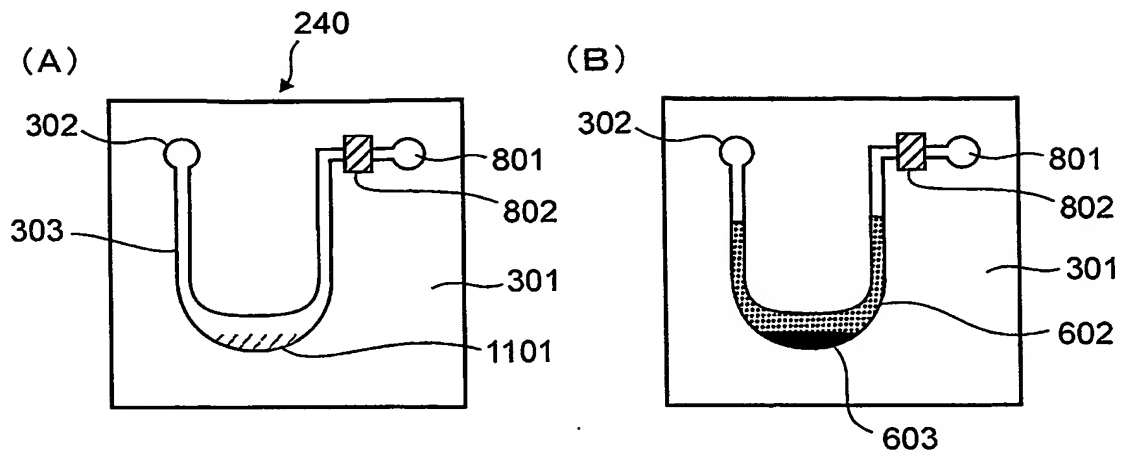
【図 9】



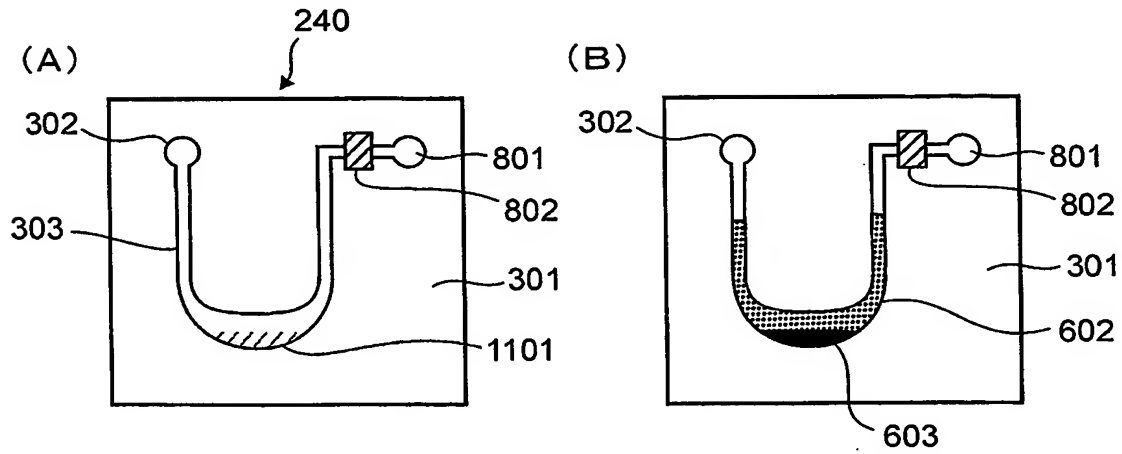
【図 10】



【図 11】



【図 12】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 遠心操作により流路内で血漿分離を行う自動分析装置において、流路内に導入した全血試料の有効利用を図り、流路長の短縮化、装置の小型化を図る。さらに採血量を減少させることにより被採血者の負担を軽減する。

【解決手段】 血液分析装置内の流路に、遠心分離時の遠心方向に血球が沈澱する血球溜めを配置し、そこに遠心分離により血球を集積させ、U字流路の上流、下流側の血漿分画が血球分画で分断されことなく、連続的に存在するようにする。より少ない全血量で、必要量の血漿を分析手段へと導くことができる。全血試料の有効利用を図れるので、流路長の短縮化、装置の小型化に適する。血球分画で分断されていない血漿は小さな吸引負圧により移動させることができる。血漿引き込みに要するポンプ能力を小さくできることから周辺装置の小型化、コストダウンを図れる。

【選択図】 図6

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 7 5 8 5 3
受付番号	5 0 2 0 1 4 1 5 7 4 7
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 4 年 9 月 2 4 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 9月20日

特願 2002-275853

出願人履歴情報

識別番号

[396020800]

1. 変更年月日

1998年 2月24日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

科学技術振興事業団

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.